

À PROPOS D'UNE COHORTE DE JEUNES PATIENTS SUIVIS DANS LE SERVICE DE RHUMATOLOGIE ADULTE DU CHU DE LIÈGE

JOURET M (1), RINKIN C (2), SEGHAÏE MC (3), MALAISE MG (4)

RÉSUMÉ : Nous avons réalisé une étude rétrospective observationnelle sur les patients d'âge pédiatrique (1-18 ans) ayant été vus en rhumatologie adulte au CHU de Liège ces 14 dernières années. Cette étude a permis d'identifier 102 patients présentant une pathologie rhumatologique à début pédiatrique pour lesquels 39 diagnostics différents ont été retenus. On retrouve principalement des arthrites juvéniles idiopathiques, mais également des polyarthrites rhumatoïdes, des spondylarthropathies, des lupus érythémateux systémiques, des vascularites systémiques, des pathologies du tissu conjonctif, des pathologies osseuses, ainsi que des troubles du métabolisme phosphocalcique. Ces observations mettent en lumière les difficultés de classification de certaines pathologies articulaires inflammatoires du jeune adulte. Elles permettent également d'identifier les spécificités pédiatriques de ces pathologies rhumatologiques et les éléments essentiels à la réalisation d'une transition optimale vers la médecine adulte.

MOTS-CLÉS : *Rhumatologie pédiatrique - Transition - Pathologies articulaires inflammatoires - Maladies auto-immunes - Vascularites - Maladies auto-inflammatoires*

ABOUT A PEDIATRIC PATIENTS COHORT FOLLOWED IN THE ADULT RHEUMATOLOGY DEPARTMENT OF CHU LIÈGE

SUMMARY : We realized an observational retrospective study about pediatric patients (between 1 to 18 years) followed at the CHU Liège in an adult rheumatologic service during the last 14 years. This study identified 102 patients who developed the first symptoms during infancy, identifying 39 different diseases. Mainly, we identify cases of idiopathic juvenile arthritis, rheumatoid arthritis, spondylarthropathies, systemic lupus erythematosus, systemic vasculitis, connective tissue diseases, bone diseases, and phosphocalcic metabolic disorders. These observations highlight the difficulties to classify inflammatory articular diseases in young patients. Furthermore, this article may be helpful to identify some specificities in the pediatric population who suffers from rheumatologic diseases and some essential factors to make an optimal transition to adult medicine.

KEYWORDS : *Pediatric rheumatology - Transition - Inflammatory joint diseases - Auto-immune diseases - Vasculitis - Auto-inflammatory diseases*

INTRODUCTION

La rhumatologie étudie les maladies articulaires, osseuses et systémiques d'une population âgée, par définition, de plus de 16 ans et qui concernera plus particulièrement la tranche d'âge des 20-40 ans pour les spondylarthropathies séro-négatives, 30-60 pour les pathologies microcristallines et affections auto- et dysimmunitaires et plus de 60 ans pour la majorité des pathologies osseuses ainsi que pour les pseudopolyarthrites rhizoméliques et autres artérites giganto-cellulaires. Les mécanismes inflammatoires, immunitaires et métaboliques qui génèrent les maladies articulaires, osseuses et systémiques chez l'enfant (par définition une personne de moins de 16 ans) identifient la rhumatologie pédiatrique qui ne peut se superposer simplement à son pendant adulte. Pourtant, les progrès foudroyants observés en rhumatologie

adulte depuis l'apparition des biothérapies ont justifié leur utilisation dans certaines maladies rhumatologiques de l'enfant, faisant apparaître des mécanismes physiopathologiques communs bien que l'expression clinique puisse différer. Il est donc intéressant de comparer les maladies rhumatologiques diagnostiquées chez les enfants avec celles du service adulte, soulignant ainsi les spécificités pédiatriques mais aussi l'évolution éventuelle à l'âge de la transition du jeune vers le monde adulte.

POPULATION ET MÉTHODE

Les dossiers analysés lors de cette étude ont été identifiés sur base des critères suivants recherchés dans le Dossier Médical Informatisé :

- les patients étudiés avaient un âge inférieur ou égal à 18 ans au moment du premier contact;
- ces patients ont été vus en consultation de rhumatologie adulte, en hôpital de jour ou en ostéodensitométrie entre 2005 et 2019;
- ils ont bénéficié d'un suivi médical en rhumatologie par la suite.

Sur base de ces critères, 614 dossiers ont été parcourus. Les patients ayant bénéficié de moins de deux visites ou pour lesquels aucun suivi rhumatologique n'a été nécessaire une fois

(1) Service de Pédiatrie, CHU Liège, Belgique.
(2) Service de Rhumatologie, CHU Liège, Belgique.
(3) Faculté de Médecine, ULiège; Service de Pédiatrie, CHU Liège, Belgique.
(4) Faculté de Médecine, ULiège; Service de Rhumatologie, CHU Liège, Belgique.

le diagnostic posé ont été exclus. Un diagnostic définitif nécessitant une prise en charge rhumatologique a été posé chez 102 patients pour lesquels 39 diagnostics différents ont été retenus.

La moyenne d'âge globale est de 14 ans avec des extrêmes allant de 1 à 18 ans. On observe une prédominance féminine (2,6F/1H), à mettre en lien avec la fréquence plus élevée des pathologies auto-immunes chez la femme.

La répartition des affections se fait de la manière suivante (Figure 1) : 39 % de pathologies articulaires inflammatoires, 28 % de maladies auto-immunes, 9 % de pathologies ostéotendineuses non inflammatoires, 6 % de vascularites, 5 % de maladies auto-inflammatoires, 3 % de pathologies du métabolisme phosphocalcique, et 10 % d'«autres», comprenant des pathologies purement dermatologiques ou ophtalmologiques. Ce groupe reprend les pathologies pour lesquelles un suivi rhumatologique est réalisé dans le but de s'assurer de l'absence de signes systémiques pouvant apparaître au cours du temps, ou pour guider la prise en charge thérapeutique (uvéites, morphees, acrocyanose, phénomène de Raynaud) (Tableau I).

Les diagnostics de pathologies articulaires inflammatoires ont été posés selon les critères de l'arthrite juvénile idiopathique de l'International League of Associations for Rheumatology (ILAR) de 2004 (1) pour les enfants âgés de moins de 16 ans et selon les critères de poly-

Tableau I. Nosologie des maladies observées et caractéristiques épidémiologiques, cliniques et biologiques.

En ligne : <https://tinyurl.com/m3umxuh>

arthrite rhumatoïde de l'American College of Rheumatology (ACR) 2010 (2) pour les adolescents âgés de 16 à 18 ans. Le diagnostic de lupus érythémateux systémique a été posé selon les critères de l'European League Against Rheumatism (EULAR)/ACR 2019 (3). Celui de la maladie de Behçet repose sur les critères de l'«International criteria for the classification of Behçet's disease», révisé en 2013 (4).

RÉSULTATS ET DISCUSSION

Ces observations permettent d'illustrer qu'un nombre non négligeable de patients dont la pathologie débute à l'âge pédiatrique sont ensuite suivis dans un service de rhumatologie pour adultes et que ces patients ont des caractéristiques cliniques et biologiques spécifiques.

LES PATHOLOGIES ARTICULAIRES INFLAMMATOIRES (N = 40)

Les spécificités pédiatriques sont particulièrement marquées dans les pathologies articulaires

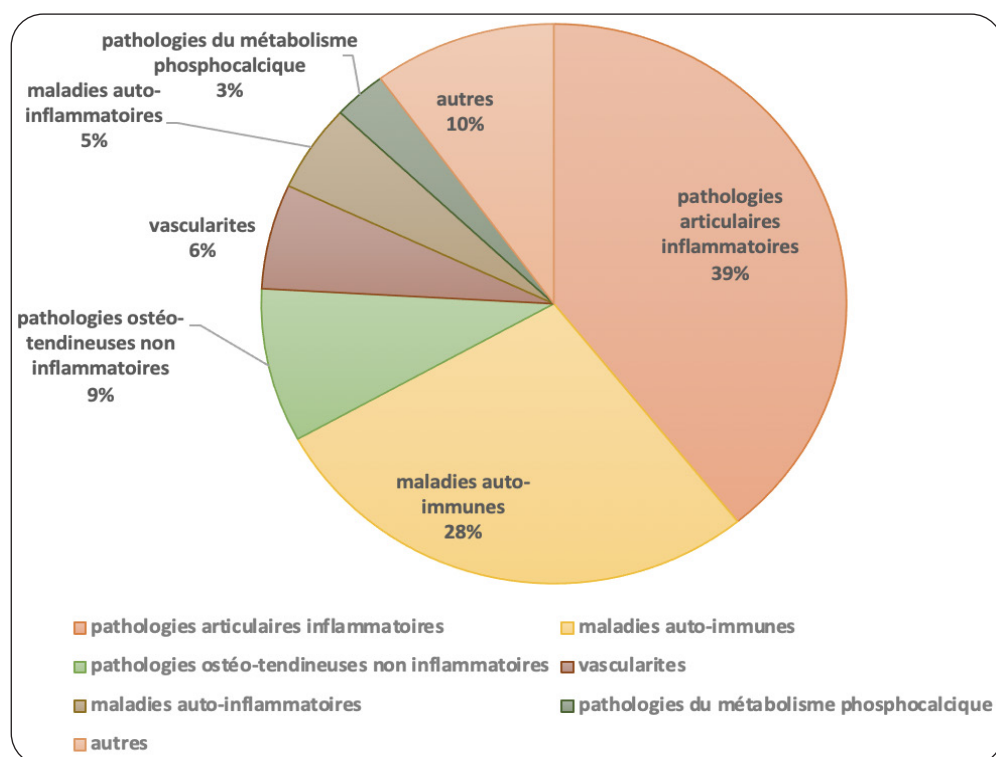


Figure 1. Répartition de la cohorte par groupes de pathologies.

inflammatoires. Les arthrites juvéniles idiopathiques (AJI) sont définies par la présence d'une arthrite évoluant depuis plus de 6 semaines chez un enfant ayant moins de 16 ans, après exclusion des autres diagnostics possibles (1). Les tableaux observés chez les enfants de moins de 6 ans sont généralement des formes systémiques ou des formes oligoarticulaires associées à la présence d'anticorps antinucléaires (AAN) à titre significatif (1/160 à deux reprises et à trois mois d'intervalle). Ces formes sont également associées à un risque d'uvéite à oeil blanc (5). *A contrario*, cette complication n'est presque jamais observée dans les formes adultes et l'on n'observe que très rarement des AAN positifs chez les patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde (PR) (6).

Les anticorps anti-CCP, classiquement retrouvés dans la PR sont rares en pédiatrie (7). Lorsqu'ils sont retrouvés chez l'enfant, ils peuvent s'observer dans les AJI polyarticulaires avec facteur rhumatoïde (FR) positif ou négatif et sont associés, tout comme chez l'adulte, à une augmentation du risque d'érosion articulaire (8, 9).

Dans notre cohorte de patients souffrant de pathologies articulaires inflammatoires, les AAN sont retrouvés dans 32 % des cas ($n = 13/40$). De manière intéressante, les patients âgés de 16 à 18 ans présentant une atteinte polyarticulaire ont été classés dans le groupe des PR, mais 2 patients sur 6 avaient des AAN positifs, ce qui est rare dans la PR de l'adulte. Le dosage des anticorps anti-CCP était positif dans 12,5 % des cas ($n = 3/24$). Les 3 patients présentant des anticorps anti-CCP positifs avaient une atteinte polyarticulaire érosive. Un patient répondait aux critères de classification de l'AJI polyarticulaire FR+ et 2 patients à ceux de la PR. Des uvéites aiguës ont été observées chez 21,4 % des patients ayant été évalués sur le plan ophtalmologique dans le cadre d'une AJI ($n = 3/14$).

Pour ce groupe des pathologies inflammatoires articulaires, le passage à l'âge adulte implique, dans certains cas, un changement de diagnostic. Les patients souffrant d'AJI dans l'enfance présenteront des signes d'activité de la maladie à l'âge adulte dans 50 % des cas. Lors de la transition, 45 % des patients reçoivent le diagnostic de PR (10) et 20 % des patients souffrant d'AJI ne répondent aux critères d'aucune catégorie adulte. Cette difficulté s'observe principalement pour les patients souffrant d'arthrite juvénile polyarticulaire avec FR négatif et ceux présentant des formes oligoarticulaires persistantes (11).

La spondylarthrite juvénile est un terme généralement utilisé dans l'enfance tardive ou dans l'adolescence et se distingue de l'arthrite juvénile liée aux enthèses par la présence d'une atteinte axiale obligatoire. Le diagnostic de spondylarthrite ankylosante est rarement posé en pédiatrie car les limitations de la colonne vertébrale et de l'ampliation thoracique sont des signes tardifs et sont rarement retrouvés chez le patient jeune, même après plusieurs années d'évolution (12, 13). Les 6 patients répondant à ce diagnostic dans notre cohorte présentent une atteinte des sacro-iliaques à l'IRM dans 100 % des cas, associée à des arthrites chez 4 patients sur 6 (66 %) et à des enthésites chez 3 patients sur 6 (50 %). L'ankylose clinique, définie par la diminution de l'indice de Schober, est observée chez un seul patient. La spondylarthrite juvénile se distingue de la spondylarthrite ankylosante par son meilleur pronostic sur le plan de l'activité de la maladie, du retentissement fonctionnel et de l'atteinte radiologique (14).

Le diagnostic d'arthrite psoriasique a été retenu pour 4 de nos patients. Deux d'entre eux avaient des antécédents personnels de psoriasis cutané et les 2 autres, des antécédents familiaux. On dénombre quatre patients présentant des arthropathies dans un contexte de maladie inflammatoire intestinale s'exprimant sous forme d'arthrite ($n = 3$), d'enthésite ($n = 1$) ou d'atteinte érosive des sacro-iliaques visible à l'IRM ($n = 1$).

Dans notre cohorte, un patient présentant une fièvre persistante associée à une arthrite ainsi qu'à un rash cutané et des adénopathies répond aux critères de l'ILAR de l'AJI systémique, pathologie également appelée maladie de Still de l'enfant. Cette entité présente de nombreuses similitudes physiopathologiques avec la maladie de Still de l'adulte. Ces deux pathologies, qui sont distinctes par leurs critères diagnostiques, sont en réalité un continuum d'un même mécanisme physiopathologique.

Ces exemples illustrent les difficultés de classification des rhumatismes articulaires des jeunes patients. Un consortium d'experts du groupe PRINTO (Pediatric Rheumatology International Trials Organization) travaille actuellement sur les classifications des AJI afin de mieux représenter le continuum qui existe entre les pathologies pédiatriques et adultes. Ils ont proposé d'étendre l'âge limite des AJI à 18 ans ainsi que d'uniformiser les critères de classification de l'AJI systémique avec ceux de la maladie de Still de l'adulte (15).

LES MALADIES AUTO-IMMUNES (n = 28)

Les pathologies auto-immunes débutent rarement à l'âge pédiatrique. Notre cohorte de maladies auto-immunes est composée de cas de lupus érythémateux systémique (LES) (n = 19), de sclérodémie (n = 1), de maladie de Sjögren (n = 1), de connectivite mixte (n = 2) et d'un purpura thrombotique thrombopénique idiopathique (n = 1) dont le bilan biologique (AAN + avec anticorps anti-ADN et consommation du complément) pourrait faire suspecter un LES débutant. À ces catégories s'ajoute un groupe «lupus-like» (n = 4) présentant un tableau associant des AAN avec des manifestations cutanées (sensibilité au soleil, acrocyanose) et/ou vasculaires (syndrome de Raynaud, engelures). Ces patients ne remplissent pas l'entièreté des critères diagnostiques du LES.

Le diagnostic de LES est posé durant l'enfance ou l'adolescence dans 10 à 20 % des cas (16). Certaines manifestations cliniques sont plus fréquentes chez les enfants que chez les adultes. La fièvre, les atteintes rénales, les manifestations hématologiques comme les anémies et les thrombocytopénies, les crises d'épilepsie, les adénopathies, le rash malaire et les ulcères buccaux, sont plus fréquents dans les formes pédiatriques que chez les adultes (17). En ce qui concerne notre cohorte lupique pédiatrique comprenant 19 patients, les atteintes articulaires et cutanées sont les manifestations les plus fréquemment retrouvées [dans, respectivement, 58 % (n = 11/19) et 53 % des cas (n = 10/19)]. Comme décrit dans la littérature, les manifestations hématologiques, rénales ainsi que les aphtoses buccales sont fréquentes dans notre population [dans, respectivement, 37 % des cas (n = 7/19), 26 % des cas (n = 5/19) et 21 % des cas (n = 4/19)]. Les lupus à début pédiatrique sont plus sévères que chez l'adulte avec une activité de la maladie plus intense et un nombre de critères initiaux plaident pour le diagnostic de lupus plus élevé (18).

LES PATHOLOGIES OSTÉO-TENDINEUSES NON INFLAMMATOIRES (n = 11)

Cette catégorie reprend différents patients consultant en rhumatologie pour des douleurs articulaires ou osseuses, pour des déformations osseuses, pour un tableau de fragilité osseuse, ou pour une suspicion d'hyperlaxité articulaire. La cohorte est composée de patients souffrant d'algodystrophie (n = 1), de dysplasie fibreuse (n = 1), de maladie d'Ollier (n = 1), de maladie de Thiemann, dont la clinique correspond à une ostéochondrite des épiphyses phalangiennes (n = 1), de syndrome d'Ehler-Danlos

(n = 3), de fibromyalgie (n = 2), de syndrome de Loeys-Dietz, caractérisé par une dégénérescence accélérée du tissu conjonctif (n = 1) et de fasciite musculaire (n = 1).

LES VASCULARITES (n = 6)

Les patients souffrant de maladie de Behçet (n = 5) et de granulomatose avec polyangéite (n = 1) ont été regroupés dans la catégorie des vascularites. Les patients souffrant de Behçet présentaient tous une aphtose bipolaire (100 %). Deux patients sur cinq présentaient des thromboses veineuses (40 %) dont l'un se compliquant d'embolie pulmonaire (20 %). Des manifestations cutanées étaient retrouvées pour 3/5 patients (60 %) (érythème noueux ou pseudofolliculite).

Un diagnostic de granulomatose éosinophilique avec polyangéite (syndrome de Churg et Strauss) a été retenu pour un patient présentant un tableau d'asthme sévère et de sinusopathie ulcéraire associée à la présence d'anticorps anti-neutrophiles de type périphérique (p-ANCA) de spécificité anti-MPO ainsi qu'à la présence de granulomes endobronchiques. Les présentations cliniques pédiatriques de ces deux pathologies sont proches de celles de l'adulte.

LES MALADIES AUTO-INFLAMMATOIRES (n = 5)

Citons, dans notre cohorte de maladies auto-inflammatoires, un patient souffrant de syndrome périodique lié au récepteur de nécrose tumorale (TRAPS), un patient souffrant d'ostéite chronique multifocale et un patient souffrant de syndrome «Synovite, Acné, Pustulose, Hyperostose et Ostéite» (SAPHO). Dans ce groupe sont également reprises des pathologies dont la physiopathologie implique partiellement l'immunité innée comme la sarcoïdose à début pédiatrique (n = 1) et la polychondrite atrophante (n = 1).

LES TROUBLES DU MÉTABOLISME PHOSPHOCALCIQUE (n = 3)

Le groupe «troubles du métabolisme phosphocalcique» est composé d'un patient souffrant d'un rachitisme vitaminique et de deux patients présentant une mutation du «calcium sensing receptor». Concernant les deux patients présentant cette mutation, le tableau clinique correspondait à une hypercalcémie associée à des calcifications cérébrales et des pancréatites à répétition pour le patient le plus gravement atteint et à une ostéopénie modérée pour le second patient.

CONCLUSIONS

En 14 ans, 614 patients de moins de 18 ans ont été vus en consultation dans le Service de Rhumatologie du CHU de Liège, et un diagnostic définitif nécessitant une prise en charge rhumatologique a été posé chez 102 d'entre eux, pour 39 diagnostics différents retenus. Les patients qui présentent une symptomatologie à début pédiatrique nécessitent une attention particulière car la fréquence des manifestations et le pronostic clinique peuvent être différents du cadre nosologique classique des formes de l'adulte.

Ainsi, les différentes observations faites chez les adolescents et les jeunes adultes tendent à démontrer que des phénotypes moins marqués peuvent s'observer dans cette population. Il existe probablement, dans certains cas, un continuum entre les pathologies pédiatriques et adultes qui justifie une approche mixte dans la prise en charge des patients adolescents/jeunes adultes.

La transition est un moment clé dans la vie des patients qui nécessite une prise en charge organisée entre pédiatres rhumatologues et rhumatologues à vocation pédiatrique afin d'assurer la meilleure continuité possible. Des consultations jointes ou alternées ont démontré leur efficacité pour faciliter l'intégration du jeune dans le monde adulte. Un trajet de soins spécifique à ces pathologies est en cours de validation au sein du service de Rhumatologie du CHU de Liège.

BIBLIOGRAPHIE

1. Petty RE, Southwood TR, Manners P, et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol* 2004;**31**:390-2.
2. Kay J, Upchurch KS. ACR/EULAR 2010 rheumatoid arthritis classification criteria. *Rheumatology* 2012;**51**(suppl 6):vi5-9.
3. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2019;**78**:736-45.
4. Davatchi F, Chams-Davatchi C, Shams H, et al. Behcet's disease: epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis. *Expert Rev Clin Immunol* 2017;**13**:57-65.
5. Marvillet I, Terrada C, Quartier P, et al. La menace oculaire au cours des arthrites juvéniles idiopathiques. *Rev Rhum* 2009;**76**:673-9.
6. Belot A. New classification for juvenile idiopathic arthritis: Is the Tower of Babel falling? *Joint Bone Spine* 2018;**85**:139-41.
7. Feger DM, Longson N, Dodanwala H, et al. Comparison of adults with polyarticular juvenile idiopathic arthritis to adults with rheumatoid arthritis: a cross-sectional analysis of clinical features and medication use. *J Clin Rheumatol* 2019;**25**:163-70.
8. Pang SY, Liu HY, Huang YJ, et al. Diagnostic performance of anti-citrullinated protein/peptide antibodies in juvenile idiopathic arthritis. *Genet Mol Res* 2016;**15**:15028641.
9. Spàrchez M, Miu N, Bolba C, et al. Evaluation of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies may be beneficial in RF-negative juvenile idiopathic arthritis patients. *Clin Rheumatol* 2016;**35**:601-7.
10. Mannion ML, Xie F, Baddley J, et al. Analysis of health care claims during the peri-transfer stage of transition from pediatric to adult care among juvenile idiopathic arthritis patients. *Pediatr Rheumatol* 2016;**14**:49.
11. Oliveira-Ramos F, Eusébio M, Martins F, et al. Juvenile idiopathic arthritis in adulthood: fulfilment of classification criteria for adult rheumatic diseases, long-term outcomes and predictors of inactive disease, functional status and damage. *RMD Open* 2016;**2**:e000304.
12. Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB, et al. Textbook of pediatric rheumatology. [cité 12 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.clinicalkey.com/dura/browse/bookChapter/3-s2.0-C20120003493>.
13. Job-Deslandre C. Spondylarthrite de l'enfant et l'adolescent. *Rev du Rhum Monogr* 2015;**82**:33-7.
14. O'Shea FD, Boyle E, Riarh R, et al. Comparison of clinical and radiographic severity of juvenile-onset versus adult-onset ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2009;**68**:1407-12.
15. Martini A, Ravelli A, Avcin T, et al. Toward new classification criteria for juvenile idiopathic arthritis: first steps, Pediatric Rheumatology International Trials Organization International Consensus. *J Rheumatol* 2019;**46**:190-7.
16. Joo YB, Park SY, Won S, Bae SC. Differences in clinical features and mortality between childhood-onset and adult-onset systemic lupus erythematosus: a prospective single-center study. *J Rheumatol* 2016;**43**:1490-7.
17. Livingston B, Bonner A, Pope J. Differences in clinical manifestations between childhood-onset lupus and adult-onset lupus: a meta-analysis. *Lupus* 2011;**20**:1345-55.
18. Brunner HI, Gladman DD, Ibañez D, et al. Difference in disease features between childhood-onset and adult-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2008;**58**:556-62.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr M. Jouret, Service de Pédiatrie, CHU Liège, Belgique.
Email : mjouret@chuliege.be